

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/34073 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: A23L 1/30

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12378

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. Oktober 2001 (26.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 53 496.1 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE

(71) Anmelder und  
(72) Erfinder: FÜRST, Peter [DE/DE]; Planckstrasse 119,  
70184 Stuttgart (DE).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(74) Anwälte: LUDERSCHMIDT, Wolfgang usw.; John-F.-  
Kennedy-Strasse 4, 65189 Wiesbaden (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING FLAVONOIDS AND PHLORIZIN OR PHLORETN

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND FLAVONOIDE UND PHLORIZIN ODER PHLORETN

(57) Abstract: The invention relates to a composition, which contains at least one flavonoid and at least phlorizin or phloretin. Said compositions are suitable for producing foodstuffs, supplementary agents for foodstuffs, animal feed products, supplementary agents for animal feed products, animal feed additives, food additives or tube feeding products and for producing pharmaceutical preparations for increasing the resorption of flavonoids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die mindestens ein Flavonoid sowie mindestens Phlorizin oder Phloretin enthält. Diese Zusammensetzungen sind geeignet zur Herstellung von Nahrungsmitteln, Nahrungs- ergänzungsmitteln, Lebensmittelzusatzstoffen oder Sonderernährung und von pharmazeutischen Zubereitungen zur Erhöhung der Flavonoid-Resorption.

WO 02/34073 A2

### Zusammensetzungen enthaltend Flavonoide und Phloridzin oder Phloretin

Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die Flavonoide sowie Phloridzin und/oder Phloretin enthalten und deren Verwendung in insbesondere Lebensmittelzubereitungen oder Nahrungsergänzungsmitteln und als aktives Prinzip in pharmazeutischen Zubereitungen.

5

Hormone, wie sie beispielsweise in den Ovarien gebildet werden, beeinflussen die Entstehung von Brust- und Prostatakrebs. Hohe Konzentrationen an Östrogenen in der Zirkulation und deren Nachweis im Urin in hohen Konzentrationen werden als Marker für eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit angesehen.

10

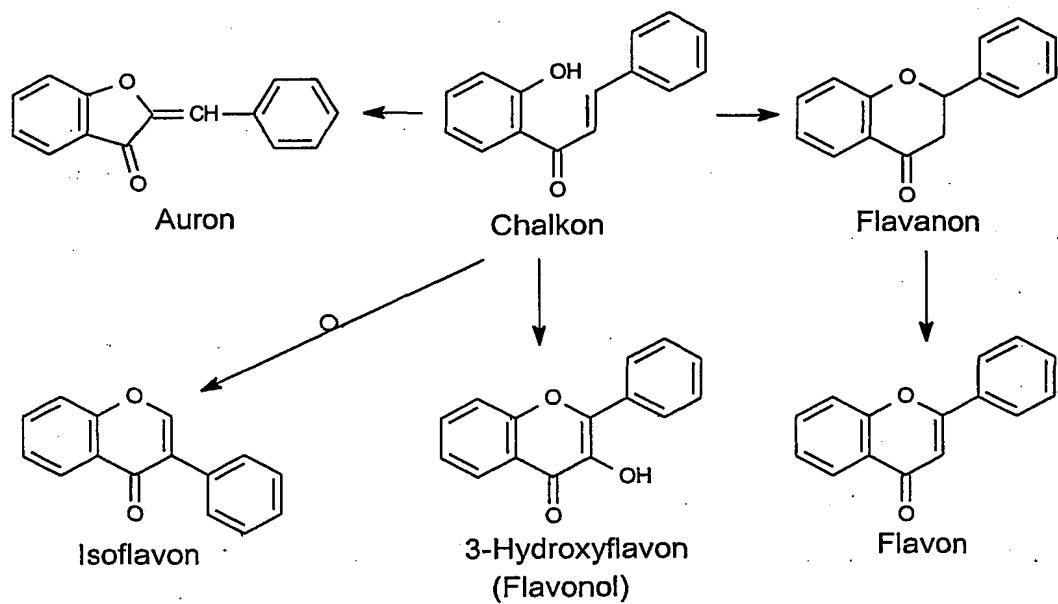
Epidemiologische und experimentelle Befunde untermauern die Vorstellung, dass das Nahrungsmittel Sojabohne die Häufigkeit von Brust- und Prostatakrebs verringert, was u.a. damit in Verbindung gebracht wird, dass in Sojabohnen Flavonoide, insbesondere Isoflavone bzw. Flavone vorhanden sind, die eine schwach östrogene und eine anti-carcinogene Wirkung besitzen. Von Flavonoiden wurde gezeigt, dass sie die  $17\beta$ -Östradiol Spiegel im Serum in signifikanter Weise herabsetzen. Sie kompetitieren mit endogenen Östrogenen um die Rezeptorbindung und die Östrogen-induzierte Stimulierung der Brustzell-Proliferation wird somit reduziert. Weiterhin werden bestimmte Enzym-abhängige Vorgänge beim Tumorwachstum und dessen Wiederauftreten beeinflusst. Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden Flavonoide zur Vorbeugung von Hormon-abhängigen Krebserkrankungen vorgeschlagen. Weiters wurden für Flavonoide antiarteriosklerotische, antithrombotische, Blutglukose-regulierende und anti-oxidative Wirkungen beschrieben.

25

Flavonoide, die in allen höheren Pflanzen vorkommen, sind Phenylpropanderivate mit dem C15-Grundgerüst des Flavans. Sie liegen vorwiegend in glykosidierter Form vor und sind häufig mit aliphatischen und/oder aromatischen Säuren verestert. Nicht-glykosidierte lipophile Formen treten als nichtflüchtige Komponenten in etherischen Ölen auf. Die Aglyka der Flavonoide werden in folgende Klassen unterteilt: Anthocyanidine, Aurone, Catechine, Chalkone,

Desoxanthocyanidine, Flavanole, Flavanone, Flavonole, Flavone, Isoflavone oder Leukoanthocyanidine. Weit verbreitet sind auch die aus zwei Flavonoid-Einheiten aufgebauten Biflavonoide. Die Vertreter der Flavonoid-Klassen unterscheiden sich in der Anzahl der Hydroxy- und Methoxy-Substituenten. Die einzelnen 5 Flavonoide unterscheiden sich auch durch die Art- und Anzahl nicht-acylierter und acylierter Zuckerreste. Es wurden bereits mehr als 5000 Flavonoidstrukturen beschrieben.

Flavonoide werden in Pflanzen aus Chalkon synthetisiert:



10

Isoflavone sind meist gelblich gefärbte Pflanzenstoffe, die sich vom Isoflavon ableiten.

15 Flavone sind ebenfalls meist gelb gefärbt. Die Hydroxygruppen der Flavone sind oft mit Glukose und/oder Rhamnose oder seltenen Zuckern verknüpft. Diese Hydroxygruppen treten meist in 3, 5 und 7 sowie 3' und 4'-Position auf.

20 Die wichtigste Flavonoid-Quelle in der menschlichen Ernährung ist die Sojabohne, allerdings enthalten Leguminosen wie Bohnen, Erbsen, Linsen und

Erdnuss, die Teil der sogenannten „westlichen Diät“ sind, ebenfalls nennenswerte Mengen an Flavonoiden.

In früheren Untersuchungen wurden die Absorption und der Metabolismus des Isoflavons Genistin in der Darmschleimhaut am Modell des isolierten Dünndarms aus Ratte untersucht. Dabei zeigte sich, dass die intestinale Absorption von Genistin nur etwa 15% beträgt. Ca. 80% des absorbierten Genistins wurden intrazellulär in Genisteinglucuronid umgesetzt. Von Genisteinglucuronid ist bekannt, dass es pharmakologisch weniger wirksam ist als Genistin.

Phloridzin ist ein Dihydrochalkon, von dem bekannt ist, dass es den intestinalen natriumabhängigen Glukosetransporter SGLT1 spezifisch hemmt. Von diesem Transportprotein wurde berichtet, dass es verschiedene phenolische Monoglucosid-Konjugate als Substrat akzeptiert. Im Körper wird Phloridzin zum Teil in sein Aglykon Phloretin umgewandelt, das den SGLT1 Transporter ebenfalls hemmt. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung kann sowohl Phloridzin als auch Phloretin eingesetzt werden.

Eine Steigerung der Flavonoid-Absorption im Dünndarm könnte in nennenswerter Weise die chemopräventive Wirksamkeit dieser Phytochemikalien verbessern.

Bisher sind jedoch keine Mittel bekannt, die Flavonoid-Aufnahme im Dünndarm gezielt positiv zu beeinflussen. Insbesondere sind Zusammensetzungen für Lebensmittelzubereitungen oder Nahrungsergänzungsmittel, die diesem Zweck dienen, bisher unbekannt. Auch pharmazeutische Zubereitungen sind hier unbekannt.

In Anbetracht des genannten Stands der Technik war es daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, die es ermöglicht, die spezifische Aufnahme von in der Nahrung enthaltenen Flavonoiden im Dünndarm zu erhöhen. Diese Zusammensetzung soll als

Lebensmittelzubereitung oder Nahrungsergänzungsmittel einsetzbar sein, oder auch allgemein als Teil einer pharmazeutischen Zubereitung dienen.

Insbesondere sollen diese erfindungsgemäßen Zusammensetzungen selbst 5 Flavonoide enthalten, um einen eventuell vorhandenen Flavonoid-Mangel in der Nahrung auszugleichen.

Diese und weitere, nicht explizit genannte Aufgaben, die sich jedoch aus dem oben diskutierten Stand der Technik ergeben, werden durch das zur 10 Verfügungstellen von Zusammensetzungen, die sowohl Flavonoide als auch Phloridzin oder Phloretin enthalten, gelöst.

Überraschenderweise konnte von den Erfindern gezeigt werden, dass die gleichzeitige Gabe von Isoflavonen und Phloridzin die Aufnahme von Isoflavonen 15 im Darm signifikant erhöht, obwohl die Erkenntnisse aus dem Stand der Technik genau das Gegenteil erwarten ließen, nämlich eine Hemmung des SGLT1 Transporters, dem eine Rolle beim Transport von Isoflavonen zugeschrieben wird (Mizuma et al., Biochim. Biophys. Acta, 1200:117-122, 1994). Obwohl noch nicht genau geklärt ist, wie der erfindungsgemäße Effekt zustande kommt, ist es 20 doch für den Fachmann zu erwarten, dass ein solcher Effekt auch bei anderen, mit den Isoflavonen strukturell eng verwandten Stoffen wie beispielsweise den Flavonen bzw. anderen Flavonoiden auftritt.

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit Zusammensetzungen für 25 Lebensmittelzubereitungen oder Nahrungsergänzungsmittel zur Förderung der Flavonoid-Aufnahme im Darm, enthaltend ein Flavonoid sowie Phloridzin und/oder Phloretin.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung handelt 30 es sich hierbei um Gemische aus an sich bekannten Nahrungsmitteln, die jedoch so gemischt werden, dass die erfindungsgemäß bevorzugten Mengenverhältnisse

Flavonoid/Phloridzin erreicht werden. Die erfindungsgemäß bevorzugten Mengenverhältnisse in dem Gemisch, ausgedrückt in molaren Verhältnissen, sind:  
1 Teil Flavonoid auf 0,01 - 50 Teilen Phloridzin, bevorzugt 1 Teil Flavonoid auf 0,1 - 50 Teilen Phloridzin und besonders bevorzugt 1 Teil Flavonoid auf 1 - 50  
5 Teilen Phloridzin und ganz besonders bevorzugt 1 Teil Flavonoid auf 10 - 50 Teilen Phloridzin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend ein Flavonoid sowie Phloridzin, für die 10 Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung und/oder Vorbeugung von Erkrankungen, die durch eine erhöhte Flavonoid-Aufnahme günstig beeinflusst werden können.

Beispiele für solche Erkrankungen sind Hormon-abhängige Krebserkrankungen 15 wie beispielsweise Gebärmutterhalskrebs oder Brustkrebs, aber auch andere Krebsarten. Weitere Erkrankungen, die mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen behandelbar sind, sind arteriosklerotische und thrombotische Degenerationen sowie mit Regulationsstörungen des Blutglukosegehaltes zusammenhängende Erkrankungen. Auch die antioxidative Wirkung der 20 Flavonoide kann für die Behandlung und Vorbeugung bestimmter Erkrankungen genutzt werden.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dienen diese Zusammensetzungen aufgrund der schwach östrogenen Wirkung der 25 Flavonoide zur Vorbeugung und Verhinderung bzw. Linderung der Symptomatik, wie sie in der Menopause der Frau, ausgelöst durch einen erniedrigten Hormonspiegel, auftritt

Mit dem Begriff „Zusammensetzungen für Lebensmittelzubereitungen“ sind im 30 Rahmen dieser Erfindung sowohl Lösungen, Solubilisate und Dispersionen, wie Emulsionen oder Suspensionen als auch daraus hergestellte Trockenpulver

gemeint. Bevorzugte Zusammensetzungen sind Dispersionen wie Emulsionen und Suspensionen, insbesondere ölhaltige Suspensionen.

Der Gehalt an Flavonoid(en) und Phloridzin, in Form der erfindungsgemäßen

5 Kombination, liegt in den Zusammensetzungen im allgemeinen zwischen 0,1 und 100 Gew.-%, bevorzugt zwischen 5 und 35 Gew.-%, besonders bevorzugt zwischen 10 und 33 Gew.-%, und ganz besonders bevorzugt zwischen 15 und 32 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge der Zusammensetzung.

10 Es können jedoch auch Gemische der reinen Stoffe verwendet werden.

Die für die Herstellung der Zusammensetzungen verwendeten Flavonoide sowie das Phloridzin und/oder Phloretin werden bevorzugt in Form des handelsüblichen amorphen Pulvers in einer Reinheit von größer 75%, bevorzugt größer 90%,

15 besonders bevorzugt größer 95%, und ganz besonders bevorzugt größer 98% eingesetzt. Dabei können die Flavonoide und das Phloridzin und/oder Phloretin sowohl aus natürlichen Quellen stammen als auch synthetisch hergestellt sein. Beispielsweise kann Genistin, Phloretin oder Phloridzin von der Firma EXTRASYNTHASE (Genay, Frankreich) bezogen werden. Genistein, Phloretin

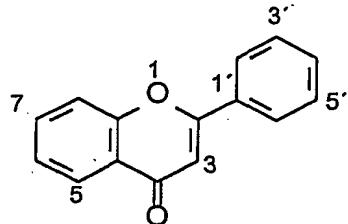
20 oder Phloridzin kann beispielsweise von SIGMA-ALDRICH (Deisenhofen, Deutschland) bezogen werden.

Erfindungsgemäß einsetzbare Flavonoide sind neben anderen bevorzugt Flavone und Isoflavone; besonders bevorzugt Isoflavone.

25 Beispiele für erfundungsgemäß verwendbare Flavone sind: Flavonol, Chrysin, Galangin, Apigenin, Fisetin, Luteolin, Kämpferol, Quercetin, Morin, Robinetin, Gossypetin, Myricetin.

30 Beispiele für erfundungsgemäß verwendbare Isoflavone sind: Daidzein, Genistin, Prunetin, Biochanin A, Orobol, Santal, Pratensein.

Tabelle 1 Beispiele für Flavone



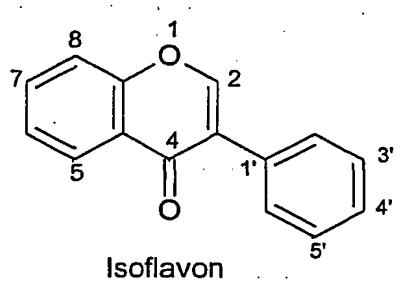
Flavon-Grundgerüst

5

	3	5	7	3'	4'	+OH
Flavonol	OH					
Chrysin		OH	OH			
Galangin	OH	OH	OH			
Apigenin		OH	OH		OH	
Fisetin	OH		OH	OH	OH	
Luteolin		OH	OH	OH	OH	
Kämpferol	OH	OH	OH		OH	
Quercetin	OH	OH	OH	OH	OH	
Morin	OH	OH	OH		OH	2'
Robinetin	OH		OH	OH	OH	5'
Gossypetin	OH	OH	OH	OH	OH	8
Myricetin	OH	OH	OH	OH	OH	5'

10

Tabelle 2: Beispiele für Isoflavone

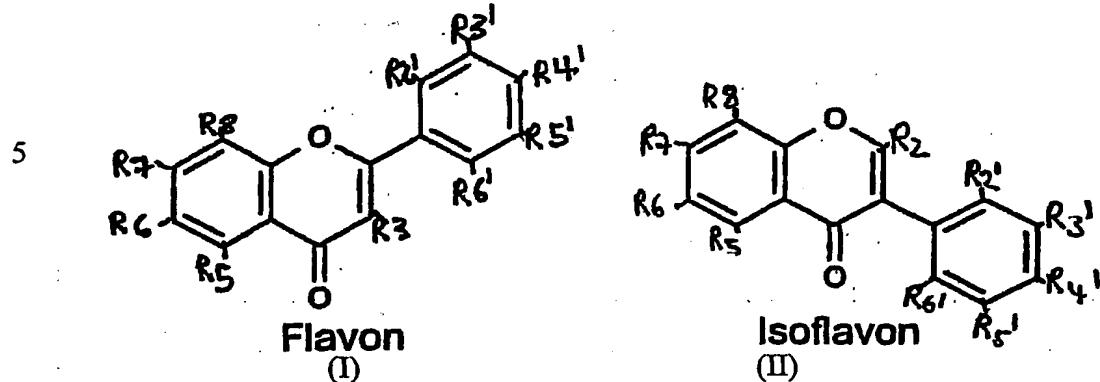


	5	7	3'	4'
1 Isoflavon	H	H	H	H
2 Daidzein	H	OH	H	OH
3 Genistein	OH	OH	H	OH
4 Prunetin	OH	OCH <sub>3</sub>	H	OH
5 Biochanin A	OH	OH	H	OCH <sub>3</sub>
6 Orobol	OH	OH	OH	OH
7 Santal	OH	OCH <sub>3</sub>	OH	OH
8 Pratensein	OH	OH	OH	OCH <sub>3</sub>

15

Erfahrungsgemäß einsetzbare Flavonoide, insbesondere Flavone und Isoflavone, können hierbei jeweils über die oben gezeigten OH-Gruppen beispielsweise mit Zuckern wie Hexosen und Pentosen, beispielsweise Glukose, Galaktose oder

Fructose verestert sein. Auch Ester mit aliphatischen oder aromatischen Säuren wie Kaffeesäure oder Malonsäure wurden beschrieben.



10

Besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung betreffen daher Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Flavonoid der Strukturformel I und/oder II umfassen, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ ,  $R_4'$ ,  $R_5'$  und  $R_6'$  jeweils unabhängig voneinander für H, OH,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ , für einen glykosidisch verknüpften Zucker, besonders bevorzugt für eine Hexose oder Pyranose, ganz besonders bevorzugt für Glukose, Galactose oder Rhamnose stehen. Es werden jedoch erfindungsgemäß alle Flavonoid-Analoga mitumfasst. Insbesondere ist es für den Fachmann offensichtlich, dass kleinere Strukturabwandlungen der Flavonoide die erfindungsgemäße Steigerung der Absorption im Dünndarm unbeschadet lassen, so dass solche Änderungen von der vorliegenden Erfindung mitumfasst sind. Diese Stoffe sind alle an sich schon bekannt, und beispielsweise können sie, wie in „The Flavonoids“, Harborne J. B., Mabry T. J., Helga Mabry, 1975:1-45 beschrieben, dargestellt werden.

15

20

25

30

Dem Fachmann sind die Methoden und Verfahren, mit denen solche Zusammensetzungen als Lebensmittelzubereitungen oder Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt werden, gut bekannt. Im Allgemeinen werden solche Zubereitungen beim Herstellungsprozess des entsprechenden Lebensmittels verwendet, oder dem Endprodukt zugesetzt. Es ist jedoch ebenso vorstellbar, dass die oben genannte Zusammensetzung beispielsweise in Tabletten oder Getränkepulver- (Brause-) Form direkt an den Verbraucher weitergegeben wird.

Die Konzentration der Flavonoide im fertigen Lebensmittel soll dabei so gewählt sein, dass im Darm eine Konzentration an freiem Flavonoid von etwa 1-100  $\mu\text{M}$ , bevorzugt 1-50  $\mu\text{M}$  und besonders bevorzugt 20-30  $\mu\text{M}$  vorliegt. Die Konzentration des Phloridzin/Phloretin im fertigen Lebensmittel soll dabei so gewählt sein, dass im Darm eine Konzentration an freiem Phloridzin/Phloretin von etwa 1-100 mM, bevorzugt 1-50 mM und besonders bevorzugt 20-30 mM vorliegt.

10 Je nach Art der Verwendung können die erfindungsgemäßen Zubereitungen neben den Flavonoiden und dem Phloridzin und/oder Phloretin auch weitere Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten. Beispiele hierfür wären Öle, Schutzkolloide, Weichmacher, Antioxidantien und/oder Emulgatoren.

15 Im Falle einer Dispersion, insbesondere im Falle einer Suspension oder Emulsion, ist es vorteilhaft, zusätzlich ein physiologisch zugelassenes Öl wie beispielsweise Sesamöl, Maiskeimöl, Baumwollsaatöl, Sojabohnenöl oder Erdnussöl, Ester mittelkettiger pflanzlicher Fettsäuren sowie Fischöle wie beispielsweise Makrelen-, Sprotten- oder Lachsöl zu verwenden.

20 Als Schutzkolloide werden beispielsweise Gelatine, Fischgelatine, Stärke, Dextrin, Pflanzenproteine, Pektin, Gummiarabikum, Kasein, Kaseinat oder Mischungen davon verwendet. Es können aber auch Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Alginate eingesetzt werden. Zur Erhöhung der mechanischen Stabilität beispielsweise des Trockenpulvers ist es zweckmäßig, dem Kolloid einen Weichmacher zuzusetzen, wie Zucker oder Zuckerkohole, z.B. Saccharose, Glukose, Laktose, Invertzucker, Sorbit, Mannit oder Glycerin.

30 Das Verhältnis Schutzkolloid und Weichmacher zu aktivem Prinzip (Flavonoide und Phloridzin/Phloretin) wird im Allgemeinen so gewählt, dass als Endprodukt

eine Formulierung erhalten wird, die neben dem aktiven Prinzip 10 bis 50 Gew.-% eines Schutzkolloids, 20 bis 70 Gew.-% eines Weichmachers, alle Prozentangaben bezogen auf die Trockenmasse der Formulierung, sowie gegebenenfalls untergeordnete Mengen eines Stabilisators enthält.

5

Als Emulgatoren bzw. Solubilisatoren können im Falle von Emulsionen und daraus hergestellten Trockenpulvern, sowie im Falle von Solubilisaten, beispielsweise Ascorbylpalmitat, Polyglycerin-Fettsäureester, Sorbitan-Fettsäureester, Propylenglycol-Fettsäureester oder Lecithin in einer Konzentration von 0 bis 200 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 150 Gew.-%, besonders bevorzugt 20 bis 80 Gew.-%, bezogen auf das aktive Prinzip, verwendet werden.

10 Die Herstellung der Zusammensetzungen erfolgt in an sich bekannter Weise. So lassen sich beispielsweise Solubilisate bzw. Emulsionen gemäß EP-A-0 055 817 oder EP0 479 066 bzw. EP-A-0 551 638 herstellen. Die Herstellung von Dispersionen und deren Überführung in ein Trockenpulver ist u. a. in EP-A-0 498 824 und EP-A-0 410 236 beschrieben.

15 Es ist beispielsweise möglich, Trockenpulver, die die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten, Milchprodukten wie Joghurt, Milchmixgetränken oder Milchspeiseeis, sowie Puddingpulvern, Backmischungen und Süßwaren, beispielsweise Fruchtgummis zuzugeben.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Lebensmittel sowie pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend die oben beschriebenen Zusammensetzungen.

25 Unter Nahrungsergänzungspräparaten sowie pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Mischung aus erfindungsgemäß einsetzbaren Flavonoiden, insbesondere Flavonen und/oder Isoflavonen und Phloridzin/Phloretin enthalten, sind u.a. Tabletten, Dragees sowie Hart- und Weichgelatinekapseln zu verstehen.

Bevorzugte Nahrungsergänzungspräparate sind Weichgelatinekapseln, in denen die Mischungen als ölhaltige Suspension innerhalb der Kapseln vorliegen. Der Gehalt an Flavonoiden sowie des Phloridzins oder Phloretins in diesen Kapseln liegt im Bereich von 0,5 bis 200 mg aktivem Prinzip, bevorzugt im Bereich von 1 bis 100 mg aktivem Prinzip, besonders bevorzugt im Bereich von 20 bis 70 mg aktivem Prinzip.

Genauso gut können entsprechende Präparate Lösungen des aktiven Prinzips in einem physiologisch annehmbaren Träger sein. Beispiele für physiologisch annehmbare Träger können Pufferlösungen, wie Phosphat- oder Citratpuffer sein, ein fester oder flüssiger Füllstoff, ein Verkapselungsmaterial oder ein Lösungsmittel. Beispiele für Materialien, die als pharmazeutische Träger dienen können sind Zucker wie Laktose, Glukose, Saccharose; Stärke wie Maisstärke und Kartoffelstärke; Cellulose und deren Derivate wie Natriumcarboxymethylcellulose, Ethylcellulose und Celluloseacetat; pulverisierter Tragacanth; Malz, Gelatine; Talg; Arzneimittelträger wie Kakaobutter und Zäpfchenwachse; Öle wie Erdnussöl, Baumwollsamenöl, Färberdistelöl, Sesamöl, Olivenöl, Maisöl und Sojabohnenöl; Polyole wie Propylenglykol, Glycerin, Sorbitol, Mannitol und Polyethylenglykol; Ester wie Ethyloleat und Ethyllaureat; Agar; Puffermittel wie Magnesiumhydroxid und Aluminiumhydroxid; Alginsäure; Pyrogen freies Wasser; isotonische Salzlösung; Ringers Lösung, Ethylalkohol und Phosphatpufferlösungen wie auch andere nichttoxische kompatible Substanzen, die in pharmazeutischen Formulierungen verwendet werden. Benetzungsmittel, Emulgatoren, Gleitmittel wie Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat, wie auch Färbemittel, Beschichtungsmittel sowie Parfümierungsmittel, Aromastoffe und Konservierungsmittel können ebenso in den Zubereitungen enthalten sein, entsprechend den Anforderungen des Galenikers. Die Menge des aktiven Wirkstoffes in der Zubereitung für eine Einzeldosis wird dabei, abhängig vom behandelten Patienten und der speziellen Art der Verabreichung, variieren.

Die spezifische Dosierung und Posologie ist dabei von einer Anzahl von Faktoren abhängig. Dazu zählen das Alter des Patienten, das Körpergewicht, der allgemeine Gesundheitszustand, das Geschlecht, die Ernährung, die Zeit der Verabreichung, der Weg der Verabreichung, die Verbindung mit anderen Arzneimitteln und die 5 Schwere der einzelnen Erkrankung, für die die Therapie angewandt wird. Sie wird von einem Arzt in Abhängigkeit von diesen Faktoren ermittelt.

Die folgenden Figuren erläutern die Erfindung näher:

10 Fig.1: Genistin, Genistein und Genisteinglucuronid Aufnahme (graue, weiße und schwarze Säulen) in Gegenwart und in Abwesenheit von Phloridzin.

15 In den folgenden Beispielen wird die vorliegende Erfindung näher erläutert. Die Beispiele sollen jedoch keine einschränkende Funktion haben.

Beispiel 1:

Zucht von Ratten mit Flavonoid-freier Diät

20 Männliche Sprague-Dawley-Ratten (CD-Ratten, Charles River, Sulzfeld, Deutschland), 30 Tage alt, etwa 130 g, wurden mit einer auf Maisstärke basierenden, Flavonoid-freien, synthetischen Diät 14 Tage ernährt, um die vollständige Ausscheidung von Flavonoiden zu ermöglichen. Die Flavonoid-Freiheit der Tiere wurde mit Perfusions-Untersuchungen bestätigt. Zur Perfusion 25 mit Genistin und Phloridzin eingesetzte Tiere wogen  $217 \pm 14,2$  g, (n=3) die zur Perfusion mit Genistin eingesetzten Tiere wogen  $220 \pm 19,5$  g (n=3).

Beispiel 2

Vaskulär und lumenal perfundierter Rattendünndarm

Der Dünndarm wurde wie in Andlauer, W., Kolb, J., Siebert, K. und Fürst, P., Adv. Exp. Med. Biol. 1984; 180:711-20 angegeben präpariert. Dem luminalen Medium wurden 24,5  $\mu$ M Genistin und 1 mM Phloridzin bzw. 23,8  $\mu$ M reines Genistin zugegeben. Die Vitalität des Präparats wurde anhand der Parameter

5 Sauerstoffaufnahme, pH, Glukose-, Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen in den Perfusionsmedien kontrolliert.

Zur Auswertung wurden vaskuläre und luminale Proben entnommen, und der vollständige Dünndarm und die assoziierten Blutgefäße wurden untersucht. Der

10 Gehalt an Genistin und Phloridzin und dessen Konjugaten wurden mit Hilfe der RP-HPLC mit anschließender UV- und MS-Spektroskopie bestimmt. Diese Bestimmung ist in Andlauer et al., J. Nutr., 2000; 130:843-6 beschrieben.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 und 4 wiedergegeben.

15

Man erkennt deutlich, dass die kombinierte Gabe von Genistin und Phloridzin (Tabelle 4) die Genistin-Aufnahme verglichen mit der alleinigen Gabe von Genistin (Tabelle 3) in das Darmgewebe sowie das Blutgefäßsystem des Dünndarms deutlich von 9,2 auf 47,5 nmol bzw. von 0,87 auf 7,7 nmol erhöht,

20 und den unerwünschten luminalen Efflux, der das nicht aufgenommene Genistin reflektiert, von 80 nmol auf 51,8 nmol senkt, sodass insgesamt eine Verbesserung der Genistin-Aufnahme um etwa 35% erreicht wurde, und die Menge an aufgenommenen Genistin im Darmgewebe um etwa das Fünffache und im Blutgefäßsystem um etwa das Neunfache gesteigert wurde.

**Tabelle 3:** Verteilung von Genistin, Genistein und Genisteinglucuronid im luminalen, vaskulären und Gewebe-Kompartiment nach Perfusionsexperimenten mit reinem Genistin im isolierten Rattendünndarm.

	luminaler Effluent			vaskuläre Seite			Dünndarmgewebe			Blutgefäße		
	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**
Genistin	306.6 $\pm$ 58.5	43.0 $\pm$ 8.0	6.1 $\pm$ 3.2	0.9 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.06 $\pm$ 0.00	0.01 $\pm$ 0.01				
Genistein	112.9 $\pm$ 33.7	15.8 $\pm$ 4.7	10.6 $\pm$ 2.4	1.5 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 2.0	0.8 $\pm$ 0.3	0.08 $\pm$ 0.05	0.01 $\pm$ 0.01				
Genistein- glucuronid	151.2 $\pm$ 37.6	21.2 $\pm$ 5.4	105.9 $\pm$ 15.2	14.8 $\pm$ 2.2	3.1 $\pm$ 0.9	0.5 $\pm$ 0.2	0.73 $\pm$ 0.24	0.10 $\pm$ 0.03				
gesamt	570.7 $\pm$ 52.0	80.0 $\pm$ 6.7	122.6 $\pm$ 17.6	17.2 $\pm$ 2.6	9.2 $\pm$ 2.9	1.4 $\pm$ 0.4	0.87 $\pm$ 0.26	0.12 $\pm$ 0.04				

\*713,1  $\pm$  3,6 nmol reines Genistin wurden in 3 Perfusionsexperimenten von 60 min Dauer eingesetzt. Ausbeuten sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Die durchschnittliche Ausbeute war 703,4  $\pm$  31,9 nmol (98,7  $\pm$  3,9%).

\*\*Basiert auf einer Dosierung von 713,1 nmol.

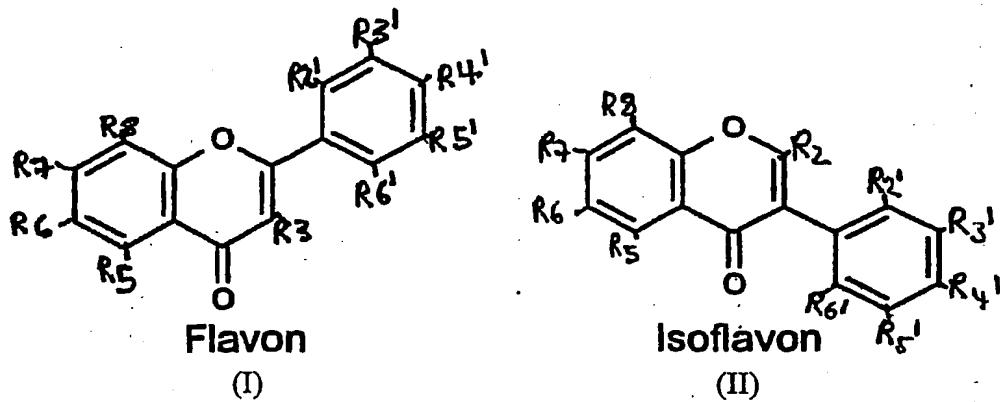
**Tabelle 4:** Verteilung von Genistin, Genistein und Genisteinglucuronid im luminalen, vaskulären und Gewebe-Kompartiment nach Perfusionsexperimenten mit Genistin/Phloridzin im isoliert perfundierten Ratten Dünndarm.\*

	luminaler Effluent			vaskuläre Seite			Dünndarmgewebe			Blutgefäße		
	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**	nmol	%**
Genistin	220.5 ± 46.4	30.0 ± 6.3	64.9 ± 15.7	8.8 ± 2.1	9.3 ± 3.0	1.2 ± 0.4	1.6 ± 0.2	0.2 ± 0.0				
Genistein	156.9 ± 27.4	21.3 ± 3.7	181.2 ± 30.9	24.6 ± 4.2	26.8 ± 10.6	3.7 ± 1.4	3.7 ± 1.7	0.2 ± 0.0				
Genistein- glucuronid	4.1 ± 4.1	0.5 ± 0.6	81.4 ± 18.1	11.1 ± 2.5	11.4 ± 4.0	1.6 ± 0.5	2.4 ± 1.4	0.3 ± 0.2				
gesamt	381.5 ± 22.1	51.8 ± 3.0	327.5 ± 39.1	44.5 ± 5.3	47.5 ± 16.5	6.5 ± 2.2	7.7 ± 0.1	1.0 ± 0.0				

\* $735.9 \pm 0.0$  nmol Genistin wurden gleichzeitig mit  $30 \mu\text{mol}$  Phloridzin in 3 Perfusionsexperimenten von 60 min Dauer eingesetzt. Ausbeuten sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Die durchschnittliche Ausbeute war  $764.2 \pm 33.6$  nmol ( $103.8 \pm 4.6\%$ ).  
\*\*Basiert auf einer Dosierung von 735.9 nmol.

## ANSPRÜCHE

1. Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Flavonoid sowie mindestens Phloridzin und/oder Phloretin.
2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, umfassend ein Gemisch aus 1 molarem Anteil Flavonoid sowie 0,01-50 molaren Anteilen Phloridzin und/oder Phloretin.
3. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Flavonoid ein Flavon ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Flavonoid ein Isoflavon ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das Flavonoid der allgemeinen Formel I oder II entspricht,



dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ ,  $R_4'$ ,  $R_5'$  und  $R_6'$  jeweils unabhängig voneinander für H, OH,  $CH_3$ ,  $OCH_3$  oder für einen glykosidisch verknüpften Zucker, besonders bevorzugt für eine Hexose oder Pyranose, ganz besonders bevorzugt für Glukose, Galactose oder Rhamnose stehen.

6. Zusammensetzungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, wobei es sich um Lösungen, Solubilisate, Dispersionen oder Trockenpulver handelt.
7. Zusammensetzungen nach einem der vorstehenden Ansprüche mit einem Gehalt an Flavonoid(en) sowie Phloridzin oder Phloretin von 0,1 bis 100 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
8. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung von Nahrungsmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, Tierfuttermitteln, Tierfutterergänzungsmitteln, Tierfutterzusatzmitteln, Lebensmittelzusatzstoffen oder Sondennahrung und von pharmazeutischen Zubereitungen zur Erhöhung der Flavonoid-Resorption.
9. Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Tierfutterergänzungsmittel, Tierfutterzusatzmittel, Lebensmittelzusatzstoff, Sondennahrung und pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1-7.
10. Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Tierfutterergänzungsmittel, Tierfutterzusatzmittel, Lebensmittelzusatzstoff, Sondennahrung oder pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass deren Aufnahme eine Konzentration an freiem Phloridzin und/oder Phloretin im Dünndarm von 1-100 mM, bevorzugt 1-50 mM und besonders bevorzugt 20-30 mM bewirkt.
11. Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel, Tierfuttermittel, Tierfutterergänzungsmittel, Tierfutterzusatzmittel, Lebensmittelzusatzstoff, Sondennahrung oder pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass deren Aufnahme im Dünndarm eine Konzentration an freien Flavonoiden von etwa 1-100  $\mu$ M, bevorzugt 1-50  $\mu$ M und besonders bevorzugt 20-30  $\mu$ M bewirkt.

12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 8-11 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Hormon-abhängigen Krebs-erkrankungen wie beispielsweise Gebärmutterhalskrebs oder Brustkrebs, arteriosklerotische und thrombotische Degenerationen sowie mit Regulationsstörungen des Blutglukosegehaltes zusammenhängende Erkrankungen, und zur Behandlung der Symptomatik, wie sie in der Menopause der Frau auftritt.

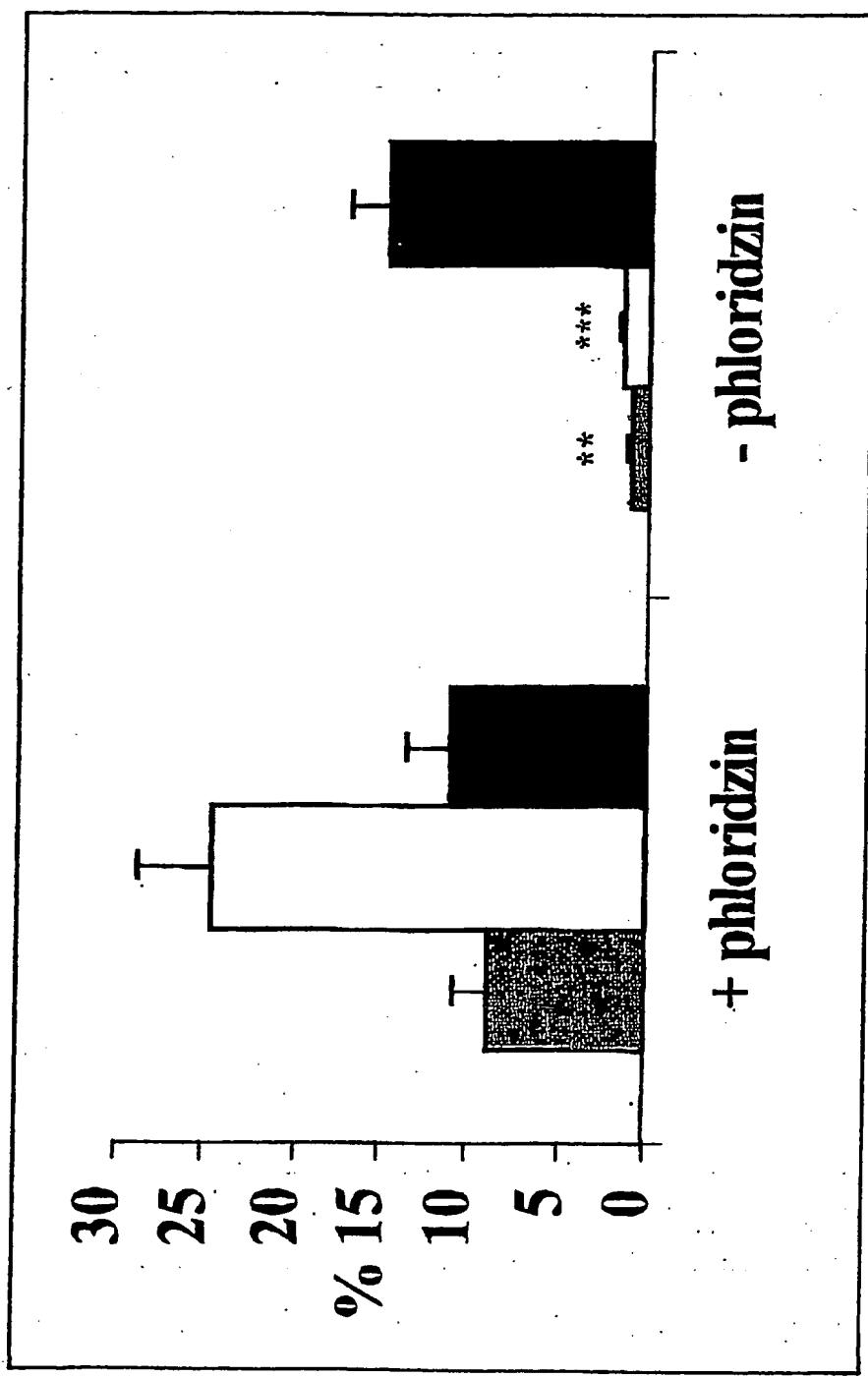
13. Nahrungsmittel nach einem der Ansprüche 8-11, enthaltend pro 100 g Nahrungsmittel 0,5 bis 200 mg Flavonoid bzw. Phloridzin/Phloretin, bevorzugt 1 bis 100 mg, besonders bevorzugt 20 bis 70 mg.

14. Nahrungsmittel nach einem der Ansprüche 8-11 oder 13, enthaltend Flavonoide und Phloridzin oder Phloretin in einer solchen Menge, dass deren Konsum im Dünndarm eine Konzentration an freien Flavonoiden von etwa 1-100  $\mu$ M, bevorzugt 1-50  $\mu$ M und besonders bevorzugt 20-30  $\mu$ M bewirkt und dadurch gekennzeichnet, dass deren Aufnahme im Dünndarm eine Konzentration an freiem Phloridzin und/oder Phloretin von 1-100 mM, bevorzugt 1-50 mM und besonders bevorzugt 20-30 mM bewirkt.

15. Nahrungsmittel nach mindestens einem der Ansprüche 8-11 oder 13-14, dadurch gekennzeichnet, dass es im wesentlichen aus einem Gemisch aus an sich bekannten Produkten der menschlichen Ernährung besteht, gegebenenfalls angereichert mit Flavonoiden oder Phloridzin/Phloretin.

16. Nahrungsmittel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass es im wesentlichen aus einem Gemisch aus an sich bekannten Apfel- oder Sojaproducten besteht.

1/1



Figur 1

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/034073 A3

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A23L 1/30,  
A61K 31/33

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12378

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
26. Oktober 2001 (26.10.2001)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 14. November 2002

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(30) Angaben zur Priorität:  
100 53 496.1 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE



(71) Anmelder und  
(72) Erfinder: FÜRST, Peter [DE/DE]; Planckstrasse 119,  
70184 Stuttgart (DE).

(74) Anwälte: LUDERSCHMIDT, Wolfgang usw.; John-F.-  
Kennedy-Strasse 4, 65189 Wiesbaden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

WO 02/034073 A3

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING FLAVONOIDS AND PHLORIZIN OR PHLORETTIN

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN ENTHALTEND FLAVONOIDE UND PHLORIDZIN ODER PHLORETTIN

(57) Abstract: The invention relates to a composition, which contains at least one flavonoid and at least phlorizin or phloretin. Said compositions are suitable for producing foodstuffs, supplementary agents for foodstuffs, animal feed products, supplementary agents for animal feed products, animal feed additives, food additives or tube feeding products and for producing pharmaceutical preparations for increasing the resorption of flavonoids.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung, die mindestens ein Flavonoid sowie mindestens Phloridzin oder Phloretin enthält. Diese Zusammensetzungen sind geeignet zur Herstellung von Nahrungsmitteln, Nahrungs- ergänzungsmitteln, Lebensmittelzusatzstoffen oder Sonderernährung und von pharmazeutischen Zubereitungen zur Erhöhung der Flavonoid-Resorption.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/12378A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A23L1/30 A61K31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 657 169 A (NIKKA WHISKY DISTILLING CO LTD) 14 June 1995 (1995-06-14)  page 3, line 45 - line 58 page 7, line 1 - line 12; figure 1 page 4, line 22 - line 30; claims  ---	1-3, 6-12,15, 16
X	ANNA PICINELLI ET AL: "POLYPHENOLIC PATTERN IN APPLE TREE LEAVES IN RELATION TO SCAB RESISTANCE. A PRELIMINARY STUDY" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, 1995, pages 2273-2278, XP002141771 ISSN: 0021-8561 page 2276, right-hand column -page 2277, left-hand column  ---	1-3,5,7  -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
26 July 2002	07/08/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Lepretre, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/12378

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PAGANGA G ET AL: "THE POLYPHENOLIC CONTENT OF FRUIT AND VEGETABLES AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES. WHAT DOES A SERVING CONSTITUTE?" FREE RADICAL RESEARCH,, YVERDON, CH, vol. 30, no. 2, 1999, pages 153-162, XP000918290 ISSN: 1071-5762 page 159, right-hand column -page 160; figure 4 ---	1-3,5,7
X	US 6 063 432 A (RADKE THOMAS MARTIN ET AL) 16 May 2000 (2000-05-16) column 2, line 43 - line 53; example 1; table 1 ---	1-5,9, 15,16
X	DE 40 07 911 A (PFANNENSCHWARZ WILLI) 28 February 1991 (1991-02-28) claim ---	1-5,9, 15,16
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198543 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1985-266688 XP002207385 & JP 60 178815 A (RIKAGAKU KENKYUSHO), 12 September 1985 (1985-09-12) abstract ---	1
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199619 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-182252 XP002207386 & JP 08 056613 A (ZH KANKOKU SHOKUHIN KAIATSU KENKYUIN), 5 March 1996 (1996-03-05) abstract ---	1,3-6,8, 9,15,16
A	TANABE M: "Industrial application of apple polyphenols" STN CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 122, no. 104099, 1994, XP002095437 abstract & TANABE, MASAYUKI: "Industrial application of apple polyphenols" SHOKU NO KAGAKU, no. 197, - 1994 pages 42-46, ---	1-16

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12378

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0657169	A 14-06-1995		AU 683892 B2 AU 6899694 A CA 2128293 A1 CN 1121924 A ,B EP 0657169 A1 JP 8259453 A JP 7285876 A JP 2002047196 A NZ 264067 A US 5932623 A US 5994413 A	27-11-1997 13-10-1994 07-06-1995 08-05-1996 14-06-1995 08-10-1996 31-10-1995 12-02-2002 28-05-1996 03-08-1999 30-11-1999
US 6063432	A 16-05-2000		AU 4003999 A EP 1073346 A1 WO 9959433 A1	06-12-1999 07-02-2001 25-11-1999
DE 4007911	A 28-02-1991		DE 4007911 A1	28-02-1991
JP 60178815	A 12-09-1985		JP 1698504 C JP 3067045 B	28-09-1992 21-10-1991
JP 8056613	A 05-03-1996		JP 2666179 B2	22-10-1997

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12378

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A23L1/30 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A23L A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, EPO-Internal, WPI Data, INSPEC

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 657 169 A (NIKKA WHISKY DISTILLING CO LTD) 14. Juni 1995 (1995-06-14)  Seite 3, Zeile 45 - Zeile 58 Seite 7, Zeile 1 - Zeile 12; Abbildung 1 Seite 4, Zeile 22 - Zeile 30; Ansprüche	1-3, 6-12,15, 16
X	ANNA PICINELLI ET AL: "POLYPHENOLIC PATTERN IN APPLE TREE LEAVES IN RELATION TO SCAB RESISTANCE. A PRELIMINARY STUDY" JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, Bd. 42, 1995, Seiten 2273-2278, XP002141771 ISSN: 0021-8561 Seite 2276, rechte Spalte -Seite 2277, linke Spalte	1-3,5,7

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*g\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des internationales Recherchenberichts

26. Juli 2002

07/08/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lepretre, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

II. Deutsches Aktenzeichen  
PCT/EP 01/12378

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PAGANGA G ET AL: "THE POLYPHENOLIC CONTENT OF FRUIT AND VEGETABLES AND THEIR ANTIOXIDANT ACTIVITIES. WHAT DOES A SERVING CONSTITUTE?" FREE RADICAL RESEARCH, YVERDON, CH, Bd. 30, Nr. 2, 1999, Seiten 153-162, XP000918290 ISSN: 1071-5762 Seite 159, rechte Spalte -Seite 160; Abbildung 4 ----	1-3, 5, 7
X	US 6 063 432 A (RADKE THOMAS MARTIN ET AL) 16. Mai 2000 (2000-05-16) Spalte 2, Zeile 43 - Zeile 53; Beispiel 1; Tabelle 1 ----	1-5, 9, 15, 16
X	DE 40 07 911 A (PFANNENSCHWARZ WILLI) 28. Februar 1991 (1991-02-28) Anspruch ----	1-5, 9, 15, 16
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198543 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 1985-266688 XP002207385 & JP 60 178815 A (RIKAGAKU KENKYUSHO), 12. September 1985 (1985-09-12) Zusammenfassung ----	1
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199619 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1996-182252 XP002207386 & JP 08 056613 A (ZH KANKOKU SHOKUHIN KAIATSU KENKYUIN), 5. März 1996 (1996-03-05) Zusammenfassung ----	1, 3-6, 8, 9, 15, 16
A	TANABE M: "Industrial application of apple polyphenols" STN CHEMICAL ABSTRACTS, Bd. 122, Nr. 104099, 1994, XP002095437 Zusammenfassung & TANABE, MASAYUKI: "Industrial application of apple polyphenols" SHOKU NO KAGAKU, Nr. 197, - 1994 Seiten 42-46, ----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich

n, die zur selben Patentfamilie gehören

II. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12378

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0657169	A 14-06-1995	AU	683892 B2		27-11-1997
		AU	6899694 A		13-10-1994
		CA	2128293 A1		07-06-1995
		CN	1121924 A , B		08-05-1996
		EP	0657169 A1		14-06-1995
		JP	8259453 A		08-10-1996
		JP	7285876 A		31-10-1995
		JP	2002047196 A		12-02-2002
		NZ	264067 A		28-05-1996
		US	5932623 A		03-08-1999
		US	5994413 A		30-11-1999
US 6063432	A 16-05-2000	AU	4003999 A		06-12-1999
		EP	1073346 A1		07-02-2001
		WO	9959433 A1		25-11-1999
DE 4007911	A 28-02-1991	DE	4007911 A1		28-02-1991
JP 60178815	A 12-09-1985	JP	1698504 C		28-09-1992
		JP	3067045 B		21-10-1991
JP 8056613	A 05-03-1996	JP	2666179 B2		22-10-1997

THIS PAGE BLANK (USPTO)